



TITLE:

7回膜貫通型オーファン受容体の新規機能解析法確立とリガンド探索

AUTHOR(S):

平澤, 明

CITATION:

平澤, 明. 7回膜貫通型オーファン受容体の新規機能解析法確立とリガンド探索. 2005

ISSUE DATE:

2005-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/85156>

RIGHT:

学術雑誌掲載論文の抜き刷り、出版社に著作権許諾が得られていないため未掲載。

7回膜貫通型オーファン受容体の 新規機能解析法確立とリガンド探索

課題番号 15590095

平成15年度～平成16年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））
研究成果報告書



平成17年3月

研究代表者 平澤 明

（京都大学薬学研究科 助教授）

はしがき

本研究では、申請者が従来から確立してきた、受容体の細胞内局在の解析、シグナル伝達の解析、遺伝子発現プロファイル解析の三つの技術を組み合わせ、オーファン受容体について、リガンド・機能探索を行う実験系を確立し、生理的な機能を明らかにすることを目的としている。さらに、確立した方法に基づき、複数の受容体についてはリガンド探索を行った。さらにリガンドを見いだした受容体についてその生理機能を明らかにした。1.

「GPR120 のリガンド探索」受容体細胞内局在変化を可視化・定量化する事によるリガンド探索系を用いて、新規のオーファン受容体である GPR120 のリガンド探索を行った。その結果 GPR120 は長鎖不飽和脂肪酸を主にリガンドとしていることが明らかになった。2.

「GPR120 の機能解析」さらに GPR120 の機能解析を昨年度確立した発現プロファイル情報などを元に行った。その結果、この受容体が腸管に特異的に発現していることを見いだした。

3. 「GPR120 発現細胞を用いた解析」GPR120 の発現する細胞を検索したところ、腸内分泌細胞である STC-1 細胞を見出した。この細胞を用いて、様々な機能解析を行った結果、脂肪酸による GPR120 刺激により GLP-1 を分泌することが明らかになった。この GPR120 のリガンド探索と生理機能の解明の成功は、本研究課題の目標としていた新規の受容体解析システムが実際に機能することを実証するものであり、汎用性の高いオーファン受容体のリガンド探索系の確立に成功したといえる。

以上のように、本研究は科学研究費補助金を受けて、当初目的の成果をあげることができた。

研究組織

研究代表者： 平澤 明 （京都大学薬学研究科 助教授）

交付決定額（配分額） （金額単位：千円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-------|------|-------|
| 平成15年度 | 2,600 | 0 | 2,600 |
| 平成16年度 | 1,100 | 0 | 1,100 |
| 総計 | 3,700 | 0 | 3,700 |

研究発表

(1) 学会誌等 (発表者名、テーマ名、学会誌名、巻号、年月日)

Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G.

Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120.

Nature Medicine. 11: 90-94, 2005.

Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G.

Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1.

Biochem Biophys Res Commun. 329:386-90, 2005.

Katsuma S, Hatae N, Yano T, Ruike Y, Kimura M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Related Articles, Links

Free fatty acids inhibit serum deprivation-induced apoptosis through GPR120 in a murine enteroendocrine cell line STC-1.

J Biol Chem. 280(20):19507-15, 2005.

Ushizawa K, Herath CB, Kaneyama K, Shiojima S, Hirasawa A, Takahashi T, Imai K, Ochiai K,

Tokunaga T, Tsunoda Y, Tsujimoto G, Hashizume K.

cDNA microarray analysis of bovine embryo gene expression profiles during the pre-implantation period.

Reprod Biol Endocrinol. 2:77-92, 2004.

Herath CB, Shiojima S, Ishiwata H, Katsuma S, Kadowaki T, Ushizawa K, Imai K, Takahashi T,

Hirasawa A, Tsujimoto G, Hashizume K.

Pregnancy-associated changes in genome-wide gene expression profiles in the liver of cow throughout pregnancy.

Biochem Biophys Res Commun. 313:666-80, 2004.

Yamada M, Hirasawa A, Shiojima S, Tsujimoto G.

Granzyme A mediates glucocorticoid-induced apoptosis in leukemia cells.

FASEB J. 17: 1712-4, 2003.

Shibata K, Katsuma S, Koshimizu T, Shinoura H, Hirasawa A, Tanoue A, Tsujimoto G.

alpha 1-Adrenergic receptor subtypes differentially control the cell cycle of transfected CHO cells through a cAMP-dependent mechanism involving p27Kip1.

J Biol Chem. 278:672-8, 2003.

Fukuhara Y, Hirasawa A, Li XK, Kawasaki M, Fujino M, Funeshima N, Katsuma S, Shiojima S, Yamada M, Okuyama T, Suzuki S, Tsujimoto G

Gene expression profile in the regenerating rat liver after partial hepatectomy.

J Hepatol. 38(6):784-92, 2003.

Koshimizu T, Tanoue A, Hirasawa A, Yamauchi J, Tsujimoto G

Recent advances in alpha(1)-adrenoceptor pharmacology.

Pharmacol Ther. 98(2):235-44, 2003.

Ishiwata H, Katsuma S, Kizaki K, Patel OV, Nakano H, Takahashi T, Imai K, Hirasawa A, Shiojima S,

Ikawa H, Suzuki Y, Tsujimoto G, Izaïke Y, Todoroki J, Hashizume K

Characterization of gene expression profiles in early bovine pregnancy using a custom cDNA microarray.

Mol Reprod Dev. 65(1):9-18, 2003.

Nakamura T, Shiojima S, Hirai Y, Iwama T, Tsuruzoe N, Hirasawa A, Katsuma S, Tsujimoto G

Temporal gene expression changes during adipogenesis in human mesenchymal stem cells.

Biochem Biophys Res Commun. 303(1):306-12, 2003.

Katsuma S, Hada Y, Shiojima S, Hirasawa A, Tanoue A, Takagaki K, Ohgi T, Yano J, Tsujimoto G

Transcriptional profiling of gene expression patterns during sphingosine 1-phosphate-induced mesangial cell proliferation.

Biochem Biophys Res Commun.;300(2):577-84, 2003.

(2) 口頭発表(発表者名、テーマ名、学会等名、年月日)

細胞内局在解析による新規オーファンG蛋白質共役型受容体の新規リガンド探索

福永 慎一、瀬戸口 真悟、平澤 明、辻本 豪三、妻屋 恵子

日本薬学会125年会 2005. 03. 29~2005. 03. 31 東京ビッグサイト

In vivo における遊離脂肪酸のGLP-1・インスリン分泌調整作用

田中寿樹、足達哲也、長谷仁美、興水崇鏡、平澤明、辻本豪三

2005. 03. 29~2005. 03. 31 東京ビッグサイト

Granzyme Aのグルココルチコイドによる転写誘導機構に関する研究

類家慶直、勝間進、平澤明、辻本豪三

第27回日本分子生物学会 2004-12-08~2004-12-11 神戸ポートアイランド

長鎖遊離脂肪酸によるマウス腸管由来STC-1細胞のアポトーシス阻害作用

勝間進、波多江典之、類家慶直、平澤明、辻本豪三

第27回日本分子生物学会 2004-12-08~2004-12-11 神戸ポートアイランド

Alpha1アドレナリン受容体サブタイプの局在制御の解析

平澤明、淡路健雄、妻屋恵子、福永慎一、田中寿樹、宮崎俊一、辻本豪三

第77回日本薬理学会年会 2004-03-08~2004-03-10 大阪(大阪国際会議場)

受容体の細胞内局在を利用したオーファンGPCRのリガンド探索・解析系の確立。

平澤明、妻屋恵子、辻本豪三

第26回日本分子生物学会年会 2003-12-10~2003-12-13 神戸(神戸国際展示場、神戸国際会議場)

新規創薬標的探索のための機能ゲノム科学アプローチ

辻本豪三、平澤明、塩島聡、勝間進、山田将輝、田上昭人

第76回日本薬理学会年会 2003-03-24~2003-03-26 福岡(福岡サンパレス)

GFP融合GPCRを用いた細胞レベルのシグナル検出系の確立

平澤明、妻屋恵子、辻本豪三

第76回日本薬理学会年会 2003-03-24~2003-03-26 福岡(福岡サンパレス)

